Dr MP GUILLAUMONT
Département d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale A
Hôpital Nord
CHU AMIENS

GESTION PERIOPERATOIRE DES PATIENTS RECEVANT DES ANTICOAGULANTS AU LONG COURS

Ces recommandations ne représentent qu'une aide à la décision du médecin et n'ont pas de caractère normatif, le médecin conservant son libre arbitre. Elles doivent être périodiquement réactualisées à la lumière des nouvelles données publiées.

Important : Dans le cadre de la mise en place de ces recommandations, il est rappelé l'obligation de déclarer tout effet indésirable grave (accident hémorragique ou défaut de prévention de la thrombose) par une notification de pharmacovigilance.

Groupe de travail du 12 Mars 2004

Présents :		
	Mr le Professeur M. ANDREJAK	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
	Mme le Docteur P. BESSERVE	ANESTHESIE C- CHIRURGIE CARDIAQUE
	Mr le Docteur H. DUVAL	CHIRURGIE GENERALE VISCERALE ET DIGESTIVE
	Mme le Docteur M.P. GUILLAUMONT	CARDIOLOGIE
	Mr Emmanuel LORNE	INTERNE - ANESTHESIE
	Mr le Professeur P. MERTL	ORTHOPEDIE
	Mme le Docteur M. MOUBARAK	ANESTHESIE C - UROLOGIE
	Mr M.PANNIER	PHARMACIE
	Mr le Docteur M. RADJI	ANESTHESIE B - ORTHOPEDIE
	Mr B.ROUSSEL	LABORATOIRE HEMATOLOGIE
	Mr le Docteur B.TRIBOUT	EXPLORATION des MALADIES VASCULAIRES
	Mr le Docteur F.TROJETTE	CARDIOLOGIE - CHIRURGIE CARDIAQUE
Absents :	**Excusés, nous ayant transmis leurs remarques**	
	Mr le Professeur S.BELOUCIF	ANESTHESIE C
	Mme le Docteur G.JARRY	CARDIOLOGIE
	Mr le Docteur E. NGUYEN KHAC	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
Absents	**Excusés**	
	Mr le Professeur H.DUPONT	REANIMATION POLYVALENTE
	Mr le Docteur D.MONTPELLIER	ANESTHESIE A
	Mr le Professeur M.SLAMA	THERAPEUTIQUE - NEPHROLOGIE
	Mr le Docteur J. TCHAOUSSOFF	ANESTHESIE A NEUROCHIRURGIE

INTRODUCTION
PRINCIPES DE PRECAUTION

1 / Il est fondamental de savoir pour **quelle raison le patient est anticoagulé** et de tenir compte de la cinétique propre de chaque Héparine et chaque AVK et des interactions médicamenteuses (antibiothérapie post-opératoire par exemple),

2 / En moyenne et, si au départ, il est bien en zone thérapeutique, **l'INR est à 1.5 après 4 jours d'arrêt des AVK à demi-vie longue** : **Préviscan ou Coumadine** (48 h pour ceux à demi vie courte : Sintrom)

3 / Environ **3 jours après leur reprise** à dose habituelle chez un patient bien équilibré, **l'INR est à 2.**

On tiendra donc compte des éléments suivants :

- **on considère qu'en moyenne, sans relais, la période minimum de carence en anticoagulants est de quatre jours.**
- **Il est inutile et dangereux de prescrire une Héparine tant que l'INR est > à 2**

4 / Le **risque de thrombose veineuse est considérablement plus important en postopératoire** qu'en préopératoire. Penser à utiliser la contention veineuse +/- compression pneumatique, surtout chez les patients à haut risque et chez qui, on ne peut utiliser les anticoagulants à doses efficaces.

5 / En ce qui concerne le risque d'embolie artérielle, l'augmentation post-opératoire du risque n'est pas prouvé.

6 / En matière de prothèses valvulaires, le plus haut risque de thrombose est pour :

- les prothèses mitrales
- les prothèses à bille ou à disque basculant (Starr, Bjork)
- si, il y a en plus, une fibrillation auriculaire ou une dysfonction ventriculaire gauche
- dans un contexte de néoplasie, quelque soit la prothèse

7 / **Tous les patients ne relèvent pas d'un relais étroit.**

- Une anticoagulation efficace postopératoire de 48 h par Héparine majore le risque de saignements majeurs **de 3%**. **Chaque équipe chirurgicale devra établir la procédure post-opératoire en fonction du geste opératoire et de la technique anesthésique.**
- Tous les gestes n'ont pas les mêmes conséquences hémorragiques,
- Tous les gestes n'augmentent pas le risque de phlébite en post procédure.

8 / L'utilisation de la vitamine K est aisée, n'entraîne pas de rebond d'hypercoagulation, et permet de normaliser l'INR en 12 à 24 h. Mais l'utilisation d'une dose inutilement élevée va entraîner une résistance prolongée aux AVK et compliquer considérablement le relais post-opératoire.

Donc : **Vitamine K 1 mg maximum, soit en IV, soit en gouttes par voie sublinguale**

MODE D'EMPLOI

A / TABLEAU 1 : Ce tableau permet de déterminer, dans la majorité des cas, s'il s'agit d'un patient à risque thrombo-embolique : élevé, intermédiaire ou faible. En cas de doute, naturellement un avis spécialisé sera pris auprès du prescripteur des AVK au long cours.

L'opérateur aura pris connaissance :

- du niveau de risque thrombo-embolique individuel du patient : bénéfice attendu du relais anticoagulant
- et l'aura mise en balance avec le risque hémorragique individuel du geste prévu et ses conséquences
- Il pourra alors choisir un compromis : relais minimaliste (B1) ou étroit (B2) ou intermédiaire(B3)

B / TABLEAU 2 : 3 protocoles pratiques : B1, B2, B3

Il permet de suivre les « rails », une fois la décision prise par l'opérateur.

- Le type de relais pré et post opératoire
- L'heure de reprise de l'héparine
- Le jour de reprise des AVK = J AVK

C / CAS PARTICULIER : LES SOINS DENTAIRES

D / PEUT ON SUBSTITUER UNE HBPM A DOSE CURATIVE A L'HEPARINE NON FRACTIONNEE ? AVEC QUELLES MODALITES ET PRECAUTIONS

E / BIBLIOGRAPHIE

A / TABLEAU 1

I / EVALUATION DU NIVEAU DE RISQUE THROMBOEMBOLIQUE ARTERIEL ET VEINEUX DU PATIENT

➢ **Toujours vérifier l'indication précise de la prise d'AVK au long cours.**

PATHOLOGIE JUSTIFIANT LES AVK	PARTICULARITE	NIVEAU DE RISQUE EMBOLIQUE
Maladie veineuse thrombo-embolique Sus-poplitée*	**- DE MOINS D'UN MOIS****	**Risque élevé** **A CHAQUE FOIS QUE POSSIBLE, ON DOIT DIFFERER LE GESTE****
	- de 2 à 3 mois	**Risque élevé**
	de plus de 3 mois : - alitement préopératoire - facteurs aggravants (Cancer, thrombophilie, paralysie)	**risque intermédiaire**
	de plus de 3 mois : - patients ambulatoires - chirurgie réglée	**Risque faible**
Fibrillation Auriculaire permanente	FA non valvulaire, sans ATCD embolique depuis un an.	**Risque faible**
	FA avec : - Rétrécissement mitral - Cardiomyopathie dilatée	**Risque élevé**
Actuellement en rythme sinusal (Fibrillation Auriculaire paroxystique)	Avec rétrécissement mitral	**Risque élevé**
	FA non valvulaire, sans ATCD embolique depuis un an	**Risque faible**
Thrombus / Embolie artérielle	**- Thrombus de diagnostic récent** **- Embolie artérielle, quelque soit la source, récente DE MOINS D'UN MOIS**	**Risque élevé** **A CHAQUE FOIS QUE POSSIBLE, ON DOIT DIFFERER LE GESTE**
Prothèses valvulaires mécaniques	- Valve de Starr ou à disque basculant Aortique ou Mitrale - Prothèse mécanique mitrale - Double prothèse mécanique - Prothèse mécanique Aortique ou Mitrale (même à ailettes) **+ 1 Facteur de risque** : FA, CMD, Embolie récente, insuffisance cardiaque, Contexte néoplasique	**Risque élevé**
	- Prothèse Aortique à ailettes, sans embolie récente - Bioprothèse de moins de 3 mois	**risque intermédiaire**
Prothèses vasculaires		**Risque faible**

*** : les thromboses sous poplitées doivent bénéficier d'un contrôle régulier doppler pour vérifier l'absence d'extension mais ne justifient pas une prise de risque hémorragique**

**** : Si le geste opératoire est indispensable : indication d'interruption de la Veine Cave Inférieure à discuter au cas par cas.**

II / EVALUATION DU RISQUE HEMORRAGIQUE POST-OPERATOIRE LA CONCERTATION AVEC LE CHIRURGIEN EST FONDAMENTALE

En post-opératoire, la priorité est donnée, EN GENERAL, au risque hémorragique avec ses conséquences vitales et fonctionnelles, en tenant compte du terrain du patient, de l'indication des anticoagulants et du geste effectué.

Le protocole concernant le risque intermédiaire = peut donc se substituer, en post opératoire, à celui du risque élevé, quand le taux d'hémorragies graves est trop important, ou que les conséquences d'une hémorragie seraient gravissimes (exemple : neurochirurgie)

B1 :PROTOCOLE DE RELAIS MINIMALISTE POUR LE RISQUE FAIBLE

Date	Action	
CPA : décision	Risque faible, vérifier que l'INR est en zone thérapeutique<3	
J-4 : Arrêt des AVK	Pas de prise d'AVK le soir	
J-3, J-2	Pas de relais	
J-1 : Admission la veille au soir du geste et *INR*	Résultat de *l'INR* le soir	
	INR < 1.8 : pas de problème	INR > 1.8 : administration de 1 mg maximum de vit K per os ou sub-linguale + *INR* avant le geste
J0 : geste à risque hémorragique	INTERVENTION Avis du chirurgien sur le délai de reprise d'une HBPM à dose préventive « forte » (une seule injection / jour)	
	12 heures minimum sans anticoagulants	
	HBPM à dose préventive « forte » *plaquettes 2/semaine sous HBPM*	
J0 ou J+1	Avis du chirurgien pour le délai de reprise des AVK = J_{AVK} parfois possibilité le soir même ?	
J_{AVK} (déterminé par le chirurgien)	HBPM dose préventive « forte » (une seule injection / jour) + AVK le soir à la dose antérieure *INR à faire ou à prévoir en externe : tous les deux jours* Arrêt HBPM dès que deux INR consécutifs sont > 2	
Sortie	Prévoir une visite systématique du médecin traitant	

Dr MP Guillaumont et Groupe de travail réuni le 12 Mars 2004

B2* : PROTOCOLE DE RELAIS ETROIT POUR LE RISQUE ELEVE*

*** : En post-opératoire, la priorité est donnée, EN GENERAL, au risque hémorragique avec ses conséquences vitales et fonctionnelles, en tenant compte du terrain du patient, de l'indication des anticoagulants et du geste effectué.**

Le protocole concernant le risque <u>élevé</u> = peut donc être substitué transitoirement par celui du risque <u>intermédiaire</u>, quand, en post opératoire le taux d'hémorragies graves est trop important, ou que les conséquences d'une hémorragie seraient gravissimes.

<table>
<tr><th>Date</th><th colspan="2"><u>Action HNF en Seringue Electrique</u></th><th><u>Action HBPM « dose curative »</u></th></tr>
<tr><td>CPA : décision</td><td colspan="3">Risque élevé, vérifier que l'INR est en zone thérapeutique<3</td></tr>
<tr><td>J-4 : Arrêt des AVK</td><td colspan="3">pas de prise d'AVK le soir</td></tr>
<tr><td rowspan="2">J-2</td><td colspan="2">Admission le matin et INR</td><td>Chirurgie réglée,
admission prévue à J-1 au soir</td></tr>
<tr><td>Si INR > 2 :
pas de
Problème</td><td>Si INR < 2 :
mise sous Héparine SE sans bolus,
TCK à H+4 et adaptation de la dose
Plaquettes 2 fois / semaine</td><td>HBPM à dose <u>curative</u> en deux injections
Plaquettes 2 fois / semaine</td></tr>
<tr><td rowspan="2">J-1 et INR</td><td rowspan="2">INR > 1.8 :
administration de 1 mg max de vit K
+ INR avant le geste</td><td rowspan="2">Héparine SE,
TCK et adaptation de la dose
Plaquettes 2 fois / semaine</td><td>HBPM à dose <u>curative</u> en deux injections
Plaquettes 2 fois / semaine</td></tr>
<tr><td>Admission le soir et INR</td></tr>
<tr><td rowspan="4">J0 : geste à risque hémorragique *</td><td colspan="3">Dernière administration d'anticoagulant : 12 heures avant le geste</td></tr>
<tr><td colspan="3">INTERVENTION
Avis du chirurgien sur le délai de reprise de l'héparine ou de l'HBPM *</td></tr>
<tr><td colspan="3">12 heures minimum sans anticoagulants</td></tr>
<tr><td colspan="2">SE Héparine** sans bolus
Héparinémie 4 heures après de début de la SE (1.5 à 2 x témoin) et au minimum TCK 1/j + plaquettes 2/semaines</td><td>HBPM** à dose <u>curative</u> en deux injections
- Plaquettes 2 fois / semaine
- Anti Xa au moins une fois à J+2,4 heures après l'injection.</td></tr>
<tr><td>J0 ou J+1 *</td><td colspan="3">Avis du chirurgien pour le délai de reprise des AVK = J_{AVK}
Parfois possibilité le soir même ?</td></tr>
<tr><td>J_{AVK}
(déterminé par le chirurgien)</td><td colspan="2">Chevauchement HEPARINE/AVK
- Héparinémie + INR : 1 / j
- Plaquettes : 2 / semaine
Arrêt héparine dès que 2 INR consécutifs sont > 2</td><td>Chevauchement HBPM/AVK
- INR : 1 / j
- Plaquettes : 2 / semain-
- Anti Xa au moins une fois à J+2,4 heures après l'injection.
-
Arrêt HBPM dès que 2 INR consécutifs sont >2</td></tr>
<tr><td>Sortie</td><td colspan="3">Prévoir une visite systématique du médecin traitant</td></tr>
</table>

**** : L'héparine non fractionnée en seringue électrique sera choisie à chaque fois que l'équipe pense avoir à faire une reprise chirurgicale en urgence. Ensuite un relais par HBPM à doses curative est possible « en pont » avant la reprise des AVK.**

Dr MP Guillaumont et Groupe de travail réuni le 12 Mars 2004

B3 :PROTOCOLE DE RELAIS POUR LE RISQUE INTERMEDIAIRE

Date	Action	
CPA : décision	Risque intermédiaire, vérifier que l'INR est en zone thérapeutique<3	
J-4 : Arrêt des AVK	pas de prise d'AVK le soir	
J-3, J-2	Relais ambulatoire : HBPM à dose préventive « forte » (une seule injection) *plaquettes 2/semaine sous HBPM*	
J-1 Admission la veille au soir et *INR*	Résultat de *l'INR* le soir	
	INR < 1.8 : pas de problème	INR > 1.8 : administration de 1 mg maximum de vit K + *INR* avant le geste
J0 : geste à risque hémorragique	Dernière administration d'HBPM dose préventive forte : 12 heures avant le geste	
	INTERVENTION	
	12 heures minimum sans anticoagulants	
	HBPM à dose préventive « forte » (une seule injection) *plaquettes 2 / semaine sous HBPM*	
J+1	Avis du chirurgien pour le délai de reprise des AVK = J_{AVK} Parfois possibilité le soir même ?	
J+6	Si le patient est depuis plus de 7 jours sous HBPM dose préventive et non curative : • En cas de maladie thromboembolique veineuse : Effectuer un doppler veineux sus poplité et le cas échéant passer à des doses curatives d'HBPM • En cas de prothèse valvulaire cardiaque : passer à des doses curatives d'HBPM	
J_{AVK} (déterminé par le chirurgien)	Chevauchement HBPM / AVK (AVK le soir à la dose antérieure) *INR à faire ou à prévoir en externe : tous les jours* Arrêt HBPM dès que deux INR consécutifs sont> 2	
Sortie	Prévoir une visite systématique du médecin traitant	

Dr MP Guillaumont et Groupe de travail réuni le 12 Mars 2004

C / CAS PARTICULIER : LES SOINS DENTAIRES

Nous n'évoquerons que les gestes à potentiel hémorragique : Extractions dentaires uniques ou multiples, chirurgie gingivale ou alvéolaire.

➢➢ Lorsque que l'on arrête une prescription justifiée d'AVK : le risque embolique et ses conséquences sont toujours supérieurs au risque d'une hémorragie locale.

Tenir compte du fait que les antibiotiques administrés vont entraîner une augmentation de l'INR, parfois plusieurs jours après le geste et ainsi favoriser le saignement. Il faut donc pendant cette période surveiller très étroitement l'INR. Utiliser de faible dose de vit K per os pour corriger l'INR (1 mg maximum)

2 SITUATIONS :

1. Les risques hémorragiques sont extrêmement faibles lorsque l'INR est en zone thérapeutique (2 à 3), mieux vaut monitorer l'INR qu'arrêter les AVK chez les patients à très haut risque embolique.

CONSEILS :

- Ne pas intervenir si l'INR est > 3
- L'efficacité de l'hémostase locale joue un rôle majeur
- Utiliser une anesthésie locale avec un agent vasoconstricteur
- Appliquer des éponges gélatineuses imbibées d'antifibronilytiques
- Prescrire des bains de bouche d'antifibronilytiques (Acide Tranexamique = Exacyl)
- Jamais de bains de bouche sans antifibrinolytiques car ils favorisent le saignement.

2. En cas d'extractions multiples ou de d'impossibilité de réaliser une hémostase locale correcte : on utilisera les 3 protocoles antérieurement décrit (B1,B2,B3), en favorisant l'utilisation des HBPM pour raccourcir les temps d'hospitalisation.

D / PEUT ON SUBSTITUER UNE HBPM A DOSE CURATIVE A L'HEPARINE NF ?

Eléments Positifs : ils l'emportent

- plus simple, en ambulatoire,
- plus confortable
- anticoagulation plus « prédictible », moins de sur ou sous-dosage
- temps d'équilibration plus rapide et moins variable d'un individu à l'autre par rapport à l'HNF
- Thrombopénie autoimmune moins fréquente

Eléments Négatifs :

- Non encore totalement validé, mais de nombreuses études sont publiées ou en cours de réalisation : sur le caractère efficace et sûr des HBPM dans la FA, les thrombus intra-auriculaires, les prothèses mécaniques etc…
- la cinétique et la durée d'action des HBPM est différente d'une molécule à l'autre
- L'antagonisation des HBPM n'est pas codifiée en cas d'hémorragie.
- Les doses ne sont pas encore bien déterminées chez l'insuffisant rénal, la personne agée, l'enfant, la femme enceinte les poids extrêmes…(cf : CI classiques). Elles sont en cours d'établissement. Retenons que le risque de surdosage par accumulation n'apparaît qu'au bout de 5 jours, ce qui est en général la durée suffisante d'utilisation pour un relais.

Conseils :

- respecter les CI d'utilisation des HBPM (en particulier : clairance < 30 ml/min)
- Utiliser de préférence les HBPM s'administrant en deux injections par jour
- surveiller les plaquettes aussi deux fois par semaine pendant 3 semaines, puis 1/ semaine.
- ne pas commencer l'HBPM à doses curatives avant J-2 ,elle est inutile tant que l'INR est > 2
- n'utiliser des doses curatives que si l'indication de relais « étroit » est indiqué
- Le geste doit être précédé :
  - o d'une période libre de :
    - 12 h depuis la dernière injection d'HBPM s'il s'agit d'une HBPM s'utilisant en deux injections / jours : Lovenox, Fraxiparine, Fragmine
    - 24 h, s'il s'agit d'Innohep ou de Fraxodi
  - o d'un contrôle de l'INR (parfois, l'INR descend plus lentement que prévu) +/- un Anti Xa

- Faire un contrôle de l'Anti-Xa dès que l'on est obligé de dépasser 5 jours de traitement CURATIF , dans un but de prévention des accidents hémorragiques par accumulation si :
  - o La clairance de la créatinine est entre 30 et 60 ml/min
  - o Poids extrême (surtout < 40 kg)
  - o Syndrome hémorragique

- Tenir compte des caractéristique de chaque produit, dont le seuil hémorragique est différent

  - o Fraxiparine : anti Xa > 1.2
  - o Lovenox : anti Xa > 1.5
  - o Fragmine : anti Xa > 1.2

  - o Fraxodi : anti Xa > 1.6
  - o Innohep : anti Xa > 1.2

- Cela est inutile dans tous les autres cas. On doit respecter la posologie recommandée en fonction du poids et ne pas tenir compte de l'Anti-Xa pour évaluer l'efficacité de l'anticoagulation.

E / BIBLIOGRAPHIE

1 – KEARON C., HIRSCH J.
Management of anticoagulation before and after elective surgery
N. Engl. J. Med, 1997 : 336 : 1056-11

2 – WAHL M.J.
Dental surgery in anticoagulated patients
Arch intern med/vol 158 : aug 10/24, 1998 : 1610-16.

3 – ANSELL J., HIRSCH J.,
Managing oral anticoagulant therapy
CHEST 2001, 119 : 22S-38S

4 –JAFRI Syed M., MD, Facc.Detroit, Mich
Periprocedural thromboprophylaxis in patients receiving chronic anticoagulation therapy
Am Heart J 2004 ; 147 : 3 - 15

5 – STELLBRINK Christoph, MD; NIXDORFF Uwe, MD; HOFMANN Thomas, MD; LEHMACHER Walter, PhD;
ACE (Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin) Study Group
Safety and Efficacy of Enoxaparin Compared With Unfractionated Heparin and Oral Anticoagulants for Prevention of Thromboembolic Complications in Cardioversion of Nonvalvular Atrial Fibrillation
The Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) Trial
Circulation. 2004; 109:997-1003.)

6 – MURRAY R.D., DEITSCHER S.R., SHAH. A., JASPER S.E., BASHIR M.,
GRIMM R.A., KLEIN A.L.
Potential clinical efficacy and cost benefit of a transoesophageal echocardiography-guided low-molecular-weight heparin (enoxaparin approach to antithrombotic therapy in patients undergoing immedia cardioversion for atrial fibrillation
J Am Soc Echocardiogr., 2001, Mar ; 14 (3) : 200-8

7 – ANANTHASUBRAMANIAM K., BEATTLE J.N.
How Safely and for How long can warfarin therapy be withheld in prosthetic heart valve patients hospitalized with a major hemorrhage ?
CHEST 2001, 119 : 478-484

8 – ROSMAN Howard S.
Withholding warfarin safe for prosthetic heart valve patients with major bleeding
CHEST 2001 ; 119 : 478-484

9 – SRIDHAR R. and GRIGG A.P.
The perioperative management of anticoagulation
Aust Prescr 2000 ; 23 : 13-6

10 – LABEQUE J.N., LAFFORT P.,
Traitement des thrombus auriculaires gauches par héparine de bas poids moléculaire à doses curatives
Archives des maladies du cœur et des vaisseaux, tome 93, N° 12, décembre 2000 : 1528-1533

11 – MONTALESCOT G., POLLE V., COLLET J.P.
Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement
Circulation, 2000 : 101 : 1083-86

12 – PINI M., AIELLO S.,
Low molecular weight heparin versus warfarine in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis.
Thormb. Haemost. 1994 Aug ; 72(2) : 191-7

13 – CROWTHER MA, DOUKETIS JD, SCHNURR T, STEIDL L, MERA V, ULTORI C, VENCO A, AGENO W.
Oral vitamin K lowers the international normalized ratio more rapidely than subcutaneous vitamin K in the treatment of Warfarine-associated coagulopathy. A randomized, controlled trial.
Ann Intern Med 2002 Aug 20 ; 137 (4) :251 - 4